

Teresa Koblik<sup>1</sup>, Jacek Sieradzki<sup>1</sup>, Iwona Skrzekowska-Baran<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

# Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy leczonych insuliną aspart oraz dwufazową insuliną aspart w stosunku 30/70 w porównaniu z terapią insuliną ludzką

Assessment of quality of life and treatment satisfaction in patients with diagnosed diabetes mellitus and treated with insulin aspart or biphasic insulin aspart 30/70 in comparison to patients treated with human insulin

## STRESZCZENIE

Celem analizy było porównanie jakości życia i satysfakcji z terapii przez pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 i 2, leczonych za pomocą insuliny aspart lub dwufazowej insuliny aspart w stosunku 30/70, z chorymi, u których zastosowano terapię insuliną ludzką. Analizę jakości życia i satysfakcji z leczenia w cukrzycy typu 1 przeprowadzono na podstawie badań włączonych do systematycznego przeglądu oceniającego efektywność kliniczną insuliny aspart i dwufazowej insuliny aspart w stosunku 30/70, w porównaniu z insuliną ludzką. W wyniku systematycznego przeszukania baz danych, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania kliniczne RCT (*randomized controlled trial*, badanie randomizowane), *open-label* (badanie otwarte). W celu uzupełnienia tego przeglądu, aby poszerzyć wiedzę o inne stosowane schematy leczenia, do analizy dołączono wyniki badania porównującego omawiane punkty końcowe u pacjentów leczonych insu-

liną aspart w połączeniu z insuliną protaminową Hagedorna (NPH) z osobami, u których stosowano krótkodziałającą insulinę ludzką, również w połączeniu z NPH. W ocenie satysfakcji z leczenia pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 posłużono się wynikami badania obserwacyjnego, w którym porównywano wymienione punkty końcowe u osób leczonych dwufazową insuliną aspart w stosunku 30/70 z kilkoma schematami wcześniej zastosowanego leczenia. Wymienione dwa badania wykraczały poza kryteria włączenia ustalone dla przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Dzięki rozszerzonym kryteriom włączenia dla potrzeb tej analizy możliwe było pełniejsze porównanie zarówno jakości życia, jak i satysfakcji z leczenia osiąganych w terapii insuliną aspart lub dwufazową insuliną aspart w stosunku 30/70, w porównaniu z insuliną ludzką w różnych schematach leczenia. Satysfakcję z leczenia oceniano za pomocą skali DTSQ, podskali DSQOLS, natomiast jakość życia — za pomocą specyficznych kwestionariuszy: DSQOLS, DHP, QLsc. Wyniki wszystkich badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dowodzą osiągnięcia wyższej jakości życia oraz lepszej satysfakcji z leczenia insuliną aspart w porównaniu z terapią insuliną ludzką w cukrzycy typu 1. Satysfakcja z leczenia insuliną aspart w połączeniu z NPH,

Adres do korespondencji: dr med. Teresa Koblik  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel.: (012) 424 83 31

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 121-131

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 27.08.2008

Przyjęto do druku: 12.09.2008

w porównaniu z terapią insuliną ludzką z NPH, jest również lepiej oceniana przez pacjentów.

Chorzy ocenili korzystniej także terapię dwufazową insuliną aspart, podawaną za pomocą wstrzykiwacza (pen), niż leczenie stosowane przed włączeniem do badania zarówno w odniesieniu do wyniku całkowitego, jak i do części dotyczących wygody, elastyczności, skuteczności klinicznej, jakości życia oraz ogólnych preferencji dotyczących terapii. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 121–131)

**Słowa kluczowe:** insulina aspart, dwufazowa insulina aspart, insulina ludzka, jakość życia, satysfakcja z leczenia, cukrzyca typu 1 i 2

## ABSTRACT

The aim of this analysis was to compare quality of life and treatment satisfaction of patients with diagnosed type 1 or 2 diabetes mellitus treated with insulin aspart or biphasic insulin aspart 30/70 with those of patients, to whom therapy with human insulin was administered. Quality of life and treatment satisfaction analysis for type 1 diabetes mellitus was based on a systematic review, in which efficacy and safety of insulin aspart and biphasic insulin aspart 30/70 vs. human insulin was evaluated. In addition, database search within a systematic review revealed 4 randomized, open-label clinical trials.

In order to supplement the review mentioned above and extend the analysis to other treatment protocols, the results of a study, in which the same endpoints were assessed in patients, in whom insulin aspart in combination with Hagedorn protamin insulin (NPH) was used, vs. patients treated with short-acting human insulin, also in combination with NPH, were taken into account in the analysis. In assessment of treatment satisfaction of patients with type 2 diabetes mellitus the results of another observational study were taken into account, in which the endpoints mentioned above were evaluated in patients treated with biphasic insulin aspart 30/70 as compared with several previously used treatments. The two studies mentioned above exceeded the inclusion criteria assumed for the systematic review. Extension of the inclusion criteria for this analysis made it possible to compare both quality of life and treatment satisfaction achieved with therapy with insulin aspart or biphasic insulin aspart 30/70 as compared to human insulin in different treatment protocols and in a more complete way.

Treatment satisfaction was assessed using DTSQ scale/DSQOLS subscale and quality of life with specific questionnaires: DSQOLS, DHP, QLsc. Results of all the studies identified within the systematic review demonstrated higher quality of life and treatment satisfaction achieved with insulin aspart as compared to human insulin in type 1 diabetes mellitus. Treatment satisfaction for insulin aspart in combination with NPH was also higher as compared to human insulin in combination with NPH.

Therapy with biphasic insulin aspart administered by means of a pen was also evaluated higher by the patients than the treatment used prior to enrollment; this was true for total score as well as for the parts related to convenience, flexibility, efficacy, quality of life and general preferences with respect to treatment. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 121–131)

**Key words:** insulin aspart, biphasic insulin aspart, human insulin, quality of life, treatment satisfaction, type 1 and 2 diabetes mellitus

## Wstęp

Jakość życia i satysfakcja z zastosowanego leczenia są niezwykle ważnymi elementami oceny danej technologii medycznej, ponieważ nie wszystkie aspekty zdrowia można określić za pomocą parametrów fizjologicznych. Jakość życia, ocena satysfakcji z leczenia oraz metody jej pomiaru to tematy wielu doniesień: czasami są teoretycznymi dywagacjami ogólnie analizującymi problem, niekiedy dotyczą konkretnych obszarów terapeutycznych. Wyodrębnienie subiektywnych stron w ocenie zdrowia doprowadziło do powstania terminu „jakość życia” (QoL, *quality of life*). Jednak najbardziej interesująca dla lekarzy i osób pracujących w obszarze ochrony zdrowia jest jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL, *health related quality of life*).

Podjęto wiele prób zdefiniowania omawianego pojęcia, natomiast trudno jednoznacznie określić, która definicja jest najlepsza. Najmniej skomplikowane prawdopodobnie jest następujące określenie: „jakość życia jako ten obszar życia ludzkiego, który dotyczy danego człowieka bezpośrednio i który jest dla niego ważny” [1].

Bardziej rozbudowana definicja jakości życia wynika z możliwej wielopoziomowości tego pojęcia — czyli szerokich domen funkcjonowania i zachowania (np. domena fizyczna, ekonomiczna, funkcjonalna, socjalna, psychologiczna, emocjonalna). Wewnątrz większości tych domen można oceniać

ich komponenty (np.: sen, ból, zdolność do samodzielnego poruszania się, komunikacji z innymi ludźmi itd.) [2].

Wynika z tego, że jakość życia związaną ze zdrowiem można rozpatrywać jako koncepcję wieloskładnikową, reprezentującą rezultat wspólnego działania wszystkich fizjologicznych, psychologicznych i społecznych czynników wpływających na zdrowie. Taka definicja jest najbardziej zbliżona do proponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [3].

Określenie jakości życia pacjenta przy użyciu różnych metod pomiaru „preferencji” jest szczególnie ważne dla chorób przewlekłych, mających długą historię naturalną, związanych z występowaniem wielorakich powikłań.

W związku z tym pomiar jakości życia może się odbywać na różnym poziomie, a różne instrumenty pomiaru będą potrzebne do osiągnięcia różnorodnych celów. Z praktycznego punktu widzenia od osób zajmujących się mierzaniem jakości życia wymaga się zdefiniowania tego pojęcia w konkretnej sytuacji klinicznej i przedstawienia sposobu dokonania pomiarów [4].

Jakość życia służąca określeniu złożonego pojęcia stanu zdrowia obejmuje:

- funkcjonowanie fizyczne;
- funkcjonowanie społeczne;
- zdolność do wypełniania obowiązków wynikających z określonej roli życiowej;
- funkcjonowanie psychiczne;
- ogólne poczucie zdrowia [5].

W większości przypadków jakość życia mierzy się w badaniach klinicznych, w celu oceny zmian zachodzących pod wpływem leczenia (efekt terapii wyraża się zmianą liczby punktów w użytym kwestionariuszu), ale także w celu podzielenia pacjentów na grupy ze względu na ich obecne rokowanie. Do cech, które powinien mieć dany instrument mierzący jakość, należą: przydatność (*validity*), niezawodność (*reliability*) i czułość w wykrywaniu zmian zachodzących u pacjenta (*responsiveness*). Liczba instrumentów mierzących jakość życia stale rośnie, a według Berzona i wsp. przekroczyła już 500 [6].

Odpowiednie narzędzie dobiera się w zależności od celu danego badania. Badacz może dokonać pomiaru jednego lub wielu aspektów jakości życia, aby porównać dwie interwencje lub określić dane preferencje.

Mierzenie ogólnej jakości życia jest możliwe dzięki instrumentom oceniającym różne aspekty tej jakości związane ogólnie ze zdrowiem. Często jed-

nak te instrumenty nie mają zdolności wykrycia wszystkich istotnych zmian z punktu widzenia pacjenta. Można wtedy skorzystać ze specyficznych kwestionariuszy dla danej sytuacji, odnoszącej się do choroby (np. cukrzyca, astma), do populacji (np. dzieci), do danej funkcji życiowej (np. zdolność poruszania się) lub do konkretnego problemu (np. bólu). Zdecydowaną zaletą specyficznych kwestionariuszy jest większa szansa wykrycia zmian, natomiast wadą — brak możliwości porównania wyników otrzymanych za pomocą różnych instrumentów. Nie dziwi zatem fakt, że autorzy starają się używać „całej baterii” kwestionariuszy ogólnych i szczegółowych. Jednocześnie duża liczba kwestionariuszy stosowanych w badaniach w znacznym stopniu ogranicza możliwość porównania danych opcji terapeutycznych w ocenie jakości życia lub satysfakcji z leczenia. Uzasadnione wydaje się ustalenie jednorodnych wytycznych rekomendujących, jakie narzędzie powinien zastosować badacz w danej sytuacji klinicznej.

Ogólną ocenę jakości życia wykorzystuje się również przy porównywaniu skutków (użyteczności) różnych interwencji w odległych sytuacjach klinicznych. Jest to analiza przydatna dla decydentów zajmujących się zarządzaniem opieki zdrowotnej, a zwłaszcza dla ubezpieczycieli i lekarzy. Innymi słowy, użyteczność odnosi się do „preferowania” lub wręcz „pożądania” przez daną jednostkę uzyskania danego wyniku zdrowotnego. Na użyteczności opiera się analiza ekonomiczna programu zdrowotnego, w której porównuje się koszt danej interwencji z jakością życia (*cost-utility analysis*). Analiza ta określa stan zdrowia jednocześnie w ujęciu ilościowym i jakościowym przy wykorzystaniu parametru QALY (rok życia skorelowany o jakość; QALY, *quality-adjusted life years*), który jest pojęciem łączącym oczekiwane przeżycie z oczekiwaną jakością w jedną miarę metryczną [7]. Jeden rok życia w pełnym zdrowiu jest równy 1 QALY, 1 rok życia oceniony przez pacjenta jako 40% pełnego zdrowia to 0,4 QALY. Jeżeli chory nie odczuwa dyskomfortu i czuje się zupełnie zdrowy, uzyskuje wartość QALY równą 1,0. Analiza ta umożliwia obliczenie kosztu leczenia w jednostkach monetarnych, a korzyści — w specjalnych jednostkach obliczonych na podstawie subiektywnej oceny pacjentów. Jednostki QALY są nazywane wskaźnikami użyteczności, a powstają dzięki uzupełnieniu skuteczności leczenia o subiektywną ocenę stanu zdrowia dokonaną przez samego pacjenta.

Analiza ogólnych i specyficznych instrumentów oceniających jakość życia niewątpliwie jest potrzeb-

na do racjonalnego podejmowania decyzji klinicznej, natomiast badanie użyteczności znajduje zastosowanie głównie w podejmowaniu decyzji refundacyjnych z punktu widzenia danego płatnika usług medycznych.

### Kwestionariusze stosowane w cukrzycy do oceny jakości życia

Jakość życia pacjenta z rozpoznaną cukrzycą jest nieporównywalnie gorsza od jakości życia osoby zdrowej, poza tym jest różna przy stosowaniu odmiennego rodzaju terapii. Zadowolenie pacjenta wynikające z osiągnięcia satysfakcjonującej oceny z leczenia jest dla lekarza prowadzącego szczególnie ważnym zadaniem. Trzeba pamiętać, że pacjent musi żyć z „bagażem” choroby, a zatem kluczowym zadaniem lekarza jest osiągnięcie pełnej akceptacji i satysfakcji z leczenia, a nie tylko normalizacja wyników wskazujących na wyrównanie choroby. Osiągnięcie optymalnej jakości życia przez pacjenta ma niezwykle istotny wpływ na akceptację stosowanego leczenia oraz na osiągnięcie korzystnych wyników wyrównania metabolicznego. Nie bez powodu jakość życia należy do pierwszorzędowych punktów końcowych badań klinicznych zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). W ocenie jakości życia pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy wykorzystuje się wiele kwestionariuszy.

### Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy

Ocena jakości życia pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy obejmuje długi przedział czasowy, natomiast satysfakcja ze stosowanego leczenia analizuje stan obecny. Jest to działanie niezwykle potrzebne i jednocześnie uzupełniające badanie jakości życia. W obszarze cukrzycy wykorzystuje się najczęściej kwestionariusz *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), używany przez WHO oraz przez Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF, *International Diabetes Federation*) [14]. Kwestionariusz ten zawiera 6 pozycji oceniających satysfakcję ze stosowanego leczenia oraz częstość występowania hiper- i hipoglikemii [15]. Kwestionariusza DTSQ używano dotąd w kilku badaniach oceniających leczenie analogami szybko działającymi oraz długo działającymi, w porównaniu z dotychczas stosowanym leczeniem za pomocą insulin ludzkich. Wyniki przeprowadzonych analiz dowiodły osiągnięcia większej, statystycznie istotnej satysfakcji z leczenia analogami [16].

### Insulina aspart, dwufazowa insulina aspart oraz insulina ludzka w leczeniu cukrzycy

Insulina aspart [Asp (B28)] jest szybko- i krótko działającym analogiem insuliny ludzkiej, różniącym się od niej obecnością aminokwasu o ładunku ujemnym — kwasu asparaginowego umieszczonego w pozycji 28 łańcucha b, w miejscu proliny. Charakteryzuje się bardzo dobrym wchłanianiem z tkanki podskórnej, szybszym początkiem i krótszym czasem działania niż insulina ludzka. Biosyntetyczną insulinę ludzką otrzymuje się na drodze rekombinacji DNA. Działanie leku rozpoczyna się około 30 min od wstrzyknięcia, maksymalny efekt działania występuje po około 1–3 godzinach, a całkowita aktywność leku w organizmie trwa do 8 godzin. Najważniejszą z klinicznego punktu widzenia cechą analogów insuliny jest profil farmakokinetyczny, zmodyfikowany względem insuliny ludzkiej. Pozwala on na lepsze odwzorowywanie fizjologicznego wydzielania insuliny, który charakteryzuje się pikami stężenia tego hormonu stanowiącymi odpowiedź na posiłki, nakładającymi się na stałe podstawowe wydzielanie insuliny [17]. Krótko działające (rozpuszczalne) insuliny egzogenne działają dłużej, ich farmakokinetyka jest w dużej części niepowtarzalna, a początek działania opóźniony. Stosowanie preparatów insuliny ludzkiej wymaga podawania ich na około 30 min przed posiłkiem, choć nawet to nie gwarantuje powtarzalności działania, która wiąże się ze zmiennością wchłaniania insuliny z tkanki podskórnej oraz z zależnością czasu działania insuliny od zastosowanej dawki.

Dwufazowa insulina aspart jest analogiem insuliny ludzkiej, w którym część insuliny została związana z protaminą. W zależności od proporcji frakcji związanej do wolnej, preparaty wykazują silniejsze lub słabsze działanie okołoposiłkowe. Połączenie insuliny aspart z odpowiednikiem insuliny izofanowej NPH pozwoliło na zmniejszenie glikemii poposiłkowej i jednocześnie ograniczenie liczby incydentów niedocukrzeń między posiłkami.

### Materiały i metody

Tematem poniższej analizy jest porównanie jakości życia oraz satysfakcji z leczenia 2 populacji pacjentów: jednej leczonych za pomocą insuliny aspart lub dwufazowej insuliny aspart oraz drugiej, u której zastosowano terapię krótko działającą insuliną ludzką w monoterapii lub w połączeniu z insuliną protaminową Hadegorna (NPH). Porównanie satysfakcji z leczenia i jakości życia pacjentów leczonych insuliną aspart oraz dwufazową insuliną aspart

**Tabela 1. Badania włączone do analizy porównawczej jakości życia i satysfakcji z leczenia analogami insuliny (aspart) vs. insulina ludzka w cukrzycy typu 1 i 2**

Rodzaj badania	QALY/ /narzędzie	Satysfakcja z leczenia/ /narzędzie	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja
<b>Bott i wsp., 2003 [8]</b> <i>RCT, open-label</i>	DSQOLS	DTSQ, podskala DSQOLS	6 miesięcy	424 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, zgodnie z kryteriami WHO, trwającą $\geq 2$ lata; BMI $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> oraz HbA <sub>1c</sub> $\leq 11\%$ . Pacjenci $\geq$ rok przed włączeniem do badania byli leczeni ludzką insuliną. Pacjenci opisani w badaniu Botta i wsp. stanowili subpopulację badania	Insulina aspart (n = 283), insulina ludzka (n = 141)
<b>Home i wsp., 2000 [9]</b> <i>RCT, open-label</i>		DTSQ	6 miesięcy	1070 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami WHO, trwającą $\geq 2$ lata; BMI $< 35$ kg/m <sup>2</sup> oraz HbA <sub>1c</sub> $\leq 11\%$ . Pacjenci $\geq 1$ rok przed włączeniem do badania byli leczeni insuliną	Insulina aspart (n = 708), insulina ludzka (n = 362)
<b>Chlup i wsp., 2004 [10]</b> <i>Open-label</i>		DTSQ	26 miesięcy	21 pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 1, trwającej średnio 2 lata, leczonych wcześniej insuliną ludzką	Insulina ludzka (n = 21), następnie insulina aspart (n = 21) podawane za pomocą pompy insulinowej
<b>Tamás i wsp., 2001 [11]</b> <i>RCT, open-label</i>	DHP	DTSQ	3 miesiące	423 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami WHO, trwającą $\geq 2$ lata, BMI $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> oraz HbA <sub>1c</sub> 7–10%	Insulina aspart (n = 213) lub insulina ludzka (n = 213)
<b>De Vries i wsp., 2003 [12]</b> <i>RCT, open-label</i>	DHP	DTSQ	64 tygodnie	368 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, trwającą $\geq 2$ lata; BMI $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> oraz HbA <sub>1c</sub> w graniach 7,0–10,0%. Pacjenci $\geq 3$ miesiące przed włączeniem do badania byli leczeni insuliną według następującego schematu: insulina bazowa + insulina krótkodziałająca przed głównymi posiłkami	Insulina aspart (n = 187) insulina ludzka (n = 181) przed posiłkami. Wszyscy pacjenci otrzymywali wieczorem dawkę insuliny długodziałającej (NPH), w grupie aspart dopuszczono dodatkową dawkę NPH (gdy okres między posiłkami $> 5$ godz.)

cd. →



**Tabela 1. Badania włączone do analizy porównawczej jakości życia i satysfakcji z leczenia analogami insuliny (aspart) vs. insulina ludzka w cukrzycy typu 1 i 2 (cd.)**

Rubin i wsp., 2004 [13] Non-RCT prospektywne	QLSc DTSQ	899 chorych na cukrzycę typu 2, podzielonych na 5 grup: — pacjenci, którzy nie przyjmowali dotychczas insuliny; — pacjenci, którzy nie przyjmowali dotychczas mieszanek; — pacjenci, którzy przyjmowali mieszanekę 70/30, ale podawaną nie za pomocą wstrzykiwacza (pen); — pacjenci, którzy przyjmowali mieszanekę 70/30 podawaną za pomocą wstrzykiwacza; — pacjenci, którzy nie kwalifikowali się do 4 powyższych grup	Pacjenci przyjmowali mieszanekę insuliny aspart 30/70 (insulina aspart krystalizowana z protaminą/rozpuszczalna insulina aspart) podawanej za pomocą wstrzykiwacza
--	-----------	--	--

DSQOLS (*Diabetes Specific Quality of Life Scale*) — Skala Jakości Życia w Cukrzycy; DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) — Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia w Cukrzycy; DHP — skala *Diabetes Health Profile*; RCT (*Randomized Controlled Trial*) — badanie randomizowane; *open-label* — badanie otwarte; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

z terapią insuliną ludzką jest częścią przeglądu systematycznego pierwotnych, prospektywnych i retrospektywnych, randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych. Celem przeglądu było między innymi porównanie efektywności klinicznej insuliny aspart oraz dwufazowej insuliny aspart w odniesieniu do insuliny ludzkiej w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 dorosłych i dzieci, podawanych w iniekcjach podskórnych i we wlewie ciągłym [18].

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że przegląd systematyczny stanowi najbardziej wiarygodne narzędzie podsumowujące dowody naukowe, które dotyczą jasno sformułowanego problemu. Jest przeprowadzony według wcześniej opracowanego protokołu, przy użyciu dokładnie przedstawionych metod identyfikacji, wyboru i krytycznej oceny badań oraz ekstrakcji, zestawiania, porównania i raportowania ich wyników, w którym stosuje się różnorodne metody sumowania wyników, na przykład metaanalizę [19].

Do przeprowadzonej analizy włączono 4 badania oceniające satysfakcję z leczenia i/lub jakość życia insuliną aspart w porównaniu z leczeniem insuliną ludzką cukrzycy typu 1, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego [8–11]. W niniejszej analizie uwzględniono również wyniki badania, które przeprowadzili De Vries i wsp. [12]. Zastosowano w nim schemat leczenia wykraczający poza ustalone kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, ponieważ porównywano model leczenia insuliną aspart w połączeniu z NPH. Jakość życia oraz satysfakcję ze stosowanego leczenia przy użyciu mieszanek insuliny aspart, oceniane w grupie pacjentów z rozpozna-

niem cukrzycy typu 2, przeanalizowali w swoim badaniu Rubin i Peyrot [13], również wykraczającym poza te kryteria. Charakterystykę badań włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w tabeli 1.

## Wyniki

### Cukrzyca typu 1

W badaniu, które przeprowadzili Bott i wsp. [8], pacjenci leczeni insuliną aspart po 6 miesiącach uzyskali statystycznie istotną poprawę w dwóch skalach: mierzących satysfakcję z leczenia (DTSQ, *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) oraz w skali oceniającej jakość życia (DSQOLS, *Diabetes-Specific-Quality-of-Life-Scale*), w porównaniu z grupą leczoną insuliną ludzką.

Satysfakcja z leczenia według kwestionariusza DSQOLS (ryc. 1) została oceniona lepiej przez pacjentów stosujących insulinę aspart niż insulinę ludzką (różnica istotna statystycznie pomiędzy grupami) w odniesieniu do wyniku całkowitego ( $p < 0,01$ ) oraz w częściach kwestionariusza dotyczących:

- oceny stężenia glukozy we krwi ( $p < 0,05$ );
- stabilności stężenia glukozy ( $p < 0,05$ );
- oceny możliwości spędzania wolnego czasu ( $p < 0,0001$ );
- częstości występowania łagodnej hiperglikemii ( $p < 0,05$ );
- elastyczności w zakresie diety ( $p < 0,0001$ ).

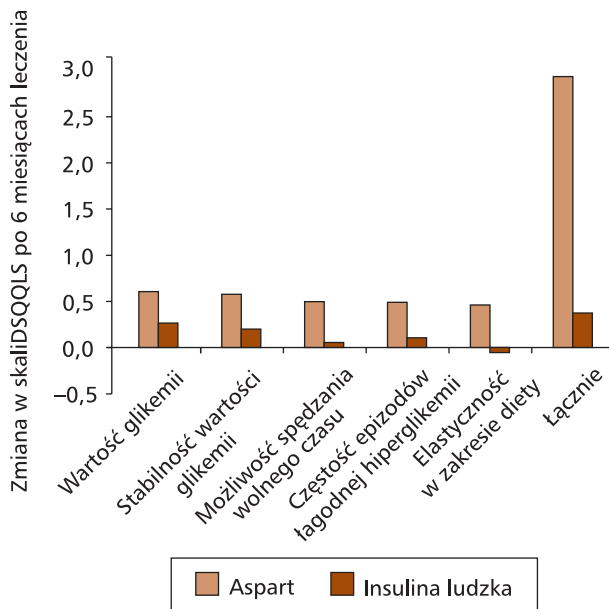
W pozostałych częściach skali DSQOLS różnice między grupami były nieistotne statystycznie.

Za pomocą podskali DSQOLS dotyczącej jakości życia w badaniu oceniono również ten parametr.

Tabela 2. Wyniki badania jakości życia i satysfakcji z leczenia [11]

Parametr	Aspart vs. insulina ludzka	Wartość p
Satysfakcja z leczenia po 6 miesiącach (DTSQ — hiperglikemie)	0,33; 95% CI: 0,56; 0,10	p = 0,005
Satysfakcja z leczenia po 6 miesiącach (DTSQ — elastyczność)	0,26; 95% CI: 0,04; 0,47	p = 0,022

DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) — Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia w Cukrzycy; CI (confidence interval) — przedział ufności



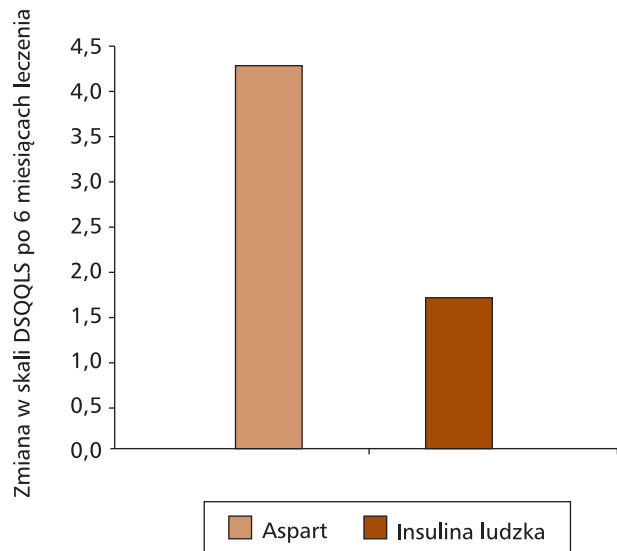
Rycina 1. Satysfakcja z leczenia oceniana za pomocą kwestionariusza DSQQLS

Znamienne statystycznie różnice stwierdzono w części dotyczącej restrykcji związanych z dietą na korzyść insuliny aspart (ryc. 2); w pozostałych częściach tej podskali różnice między insuliną aspart a insuliną ludzką były nieistotne statystycznie. Niewielką, ale istotną poprawę w odniesieniu do jakości życia stwierdzono u 23% pacjentów z grupy aspart oraz u 14% pacjentów z grupy insuliny ludzkiej ( $p = 0,057$ ).

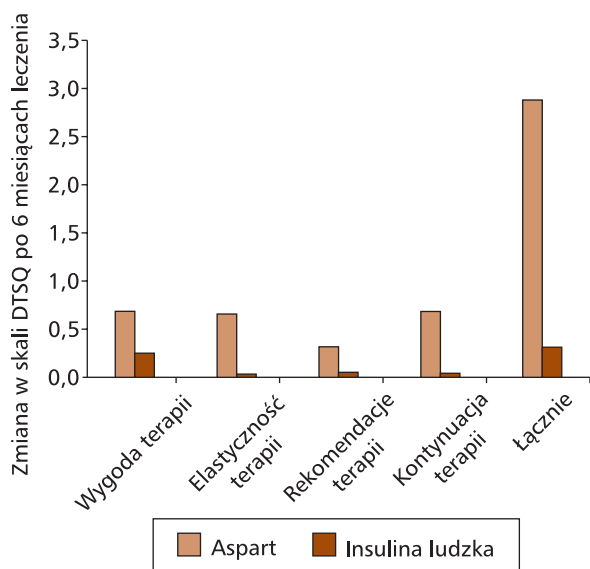
Wartość NNT (number needed to treat) podana przez autorów badania wynosi 10, co oznacza, że aby uzyskać poprawę w odniesieniu do jakości życia dodatkowo u 1 pacjenta, należy zastosować insulinę aspart zamiast insuliny ludzkiej u 10 pacjentów przez 6 miesięcy.

Satysfakcja z leczenia oceniana za pomocą kwestionariusza DTSQ (ryc. 3) została oceniona istotnie statystycznie lepiej przez pacjentów stosujących insulinę aspart niż przez chorych leczonych insuliną ludzką ( $p < 0,0001$ ) — zarówno w odniesieniu do wyniku całkowitego, jak i do części (domen) kwestionariusza dotyczących:

- wygody terapii ( $p < 0,01$ );
- elastyczności terapii ( $p < 0,0001$ );



Rycina 2. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DSQQLS (restrykcje związane z dietą)

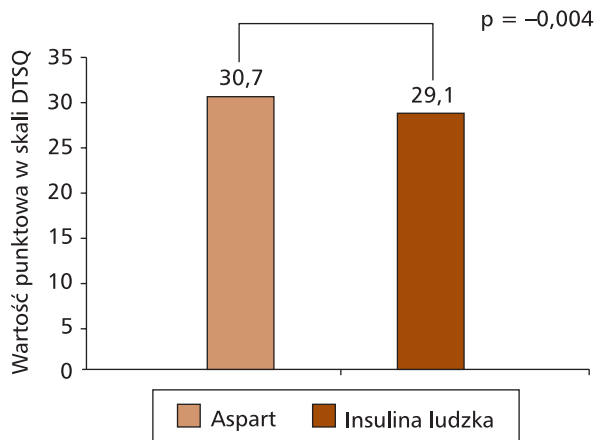


Rycina 3. Satysfakcja z leczenia oceniana za pomocą kwestionariusza DTSQ

- rekomendacji terapii ( $p < 0,001$ ),
- kontynuacji terapii ( $p < 0,0001$ ).

W pozostałych czterech częściach DTSQ nie obserwowano różnic między grupami.

W badaniu De Vriesa i wsp. [12] pacjenci otrzymujący insulinę aspart po 64 tygodniach leczenia



Rycina 4. Satysfakcja z leczenia po 64 tygodniach terapii

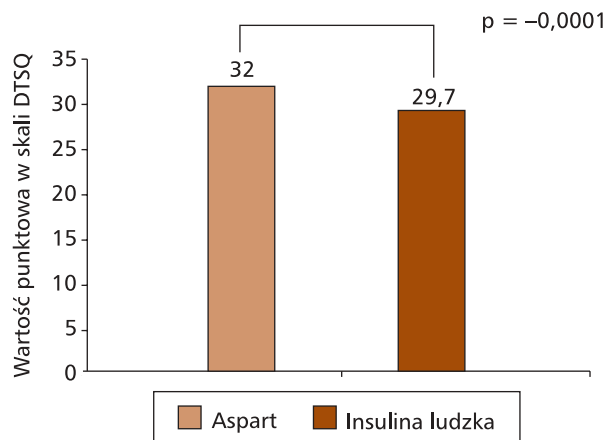
wyżej ocenili satysfakcję z leczenia za pomocą kwestionariusza DTSQ niż chorzy leczeni insuliną ludzką (ryc. 4). Różnica między grupami jest istotna statystycznie i wynosi 1,57 [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,49; 2,64;  $p = 0,004$ ]. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmian w skali mierzącej jakość życia (DHP, *Diabetes Health Profile*)

W badaniu Home'a i wsp. [15] pacjenci leczeni insuliną aspart po 6 miesiącach wyżej ocenili satysfakcję z leczenia za pomocą kwestionariusza DTSQ niż chorzy leczeni insuliną ludzką (ryc. 5). Różnica między grupami jest istotna statystycznie i wynosi 2,27 (95% CI: 1,22; 3,32;  $p < 0,0001$ ). Wypełniając kwestionariusz, pacjenci wskazywali na następujące korzyści ze stosowania insuliny aspart, oceniając:

- wygodę ( $p < 0,01$ );
- elastyczność ( $p < 0,0001$ );
- satysfakcję ze stosowanej terapii ( $p < 0,0001$ );
- rekomendacje terapii ( $p < 0,001$ ).

W badaniu Tamása i wsp. [11] stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść insuliny aspart w zakresie elastyczności terapii ( $p < 0,022$ ) oraz występowania hiperglikemii ( $p = 0,005$ ), co oznacza, że objawy związane z hiperglikemią były mniej nasilone w grupie pacjentów leczonych insuliną aspart niż w grupie przyjmującej insulinę ludzką (tab. 2). Kwestionariusza DHP nie użyto we wszystkich ośrodkach badawczych ze względu na barierę językową.

W badaniu Chlupa i wsp. [10] 14 spośród 21 pacjentów uczestniczących było w pełni usatysfakcjonowanych terapią insuliną aspart, głównie ze względu na elastyczność związaną z czasem przyjmowania posiłków i ogólnie lepszym samopoczuciem.



Rycina 5. Satysfakcja z leczenia po 6 miesiącach terapii

## Cukrzyca typu 2

Intensyfikacja terapii za pomocą analogów insuliny w cukrzycy typu 2 niewątpliwie wiąże się z koniecznością wprowadzenia wygodnych i niezawodnych systemów podawania. Do tej pory przeprowadzono kilka badań, których głównym celem była ocena jakości systemu podawania (pen) insuliny aspart [20–25].

Celem badania przeprowadzonego przez Rubina i wsp. [13] była ocena jakości życia (QLsc, *Quality-of-Life, status and change*) i satysfakcji z leczenia (DTSQ). Ponadto była to pierwsza systematyczna ocena pacjentów posługujących się wstrzykiwaczami, w porównaniu z wcześniej stosowanymi metodami podawania insuliny. Badanie to wykracza poza ramy przeglądu systematycznego, gdyż nie porównuje skuteczności dwufazowej insuliny aspart z insuliną ludzką, lecz ocenia skuteczność dwufazowej insuliny aspart w różnych grupach (w zależności od sposobu leczenia stosowanego przed włączeniem do badania) (tab. 3).

Wynik na poziomie 0 lub więcej oznacza preferowanie danej strategii leczenia. Wszystkie rezultaty znajdują się na poziomie powyżej 0 przy  $p$  mniejszym niż 0,001 dla poszczególnych prób. Średnie odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) dla wszystkich pomiarów było powyżej 0,5. Zgodnie z interpretacją oceny jakości życia zalecaną przez Normana i wsp. [26] obserwowane różnice jakości życia po przestawieniu terapii na leczenie dwufazową insuliną aspart za pomocą wstrzykiwaczy były znaczące statystycznie i klinicznie.

## Omówienie wyników

W odnalezionych badaniach klinicznych obserwowano korzystny wpływ insuliny aspart na satys-



**Tabela 3. Wyniki badania satysfakcji z leczenia i jakości życia w zależności od sposobu leczenia przed włączeniem dwufazowej insuliny aspart w stosunku 30/70 oraz w ujęciu całościowym**

Pomiar	Źródło	$\alpha$	Nieleczeni insuliną	Nieleczeni mieszkankami aspart	Nieleczeni aspart 30/70	Leczeni 30/70 aspart (pen)	Pozostali	Ogólnie
n	–	–	55	59	91	81	86	372
Wygoda (1)	DTSQc no. 4	NA	1,70 ± 1,59 (1,07)	2,42 ± 0,75 (3,22)	2,19 ± 1,15 (1,90)	2,03 ± 1,30 (1,56)	1,91 ± 1,44 (1,33)	2,06 ± 1,29 (1,60)
Elastyczność (1)	DTSQc no. 5	NA	1,62 ± 1,38 (1,17)	2,17 ± 0,90 (2,41)	1,96 ± 1,22 (1,61)	1,82 ± 1,19 (1,53)	1,76 ± 1,28 (1,38)	1,87 ± 1,21 (1,54)
Skuteczność (6)	DTSQc nos. 2 and 3; QLcs nos. 1-4	0,75	1,28 ± 0,98 (1,30)	1,16 ± 0,81 (1,43)	1,12 ± 0,97 (1,15)	0,87 ± 0,84 (0,73)	0,81 ± 1,00 (0,81)	1,03 ± 0,94 (1,09)
Jakość życia (8)	QLcs nos. 5-12	0,94	0,94 ± 1,13 (0,83)	1,17 ± 0,94 (1,24)	1,06 ± 1,04 (1,02)	0,64 ± 0,89 (0,72)	0,59 ± 1,08 (0,55)	0,86 ± 1,03 (0,83)
Preferencja ogólnie (4)	DTSQc nos. 1,7, and 8	0,82	2,21 ± 0,95 (2,32)	2,42 ± 0,66 (3,66)	2,06 ± 1,18 (1,75)	2,16 ± 0,80 (2,70)	2,01 ± 1,01 (1,99)	2,15 ± 0,96 (2,24)

Podano wartości średnie ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) (liczba jednostek SD < 0); możliwe odchylenie od średniej: od –3 do +3; DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) — Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia Cukrzycy

fakcję pacjentów ze stosowanego leczenia zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Wyniki randomizowanych badań klinicznych zgodnie wskazują, że stosowanie insuliny aspart wiąże się z większą wygodą i elastycznością terapii u pacjentów z cukrzycą typu 1 niż podawanie insuliny ludzkiej. Obserwacje te dotyczą zarówno krótkiego (6 miesięcy), jak i długiego (64 tygodni) okresu leczenia. W badaniu Home'a i wsp. [9] stwierdzono dodatkowo, że stosowanie insuliny aspart w porównaniu z insuliną ludzką pozwala uzyskać większą satysfakcję z terapii przy lepszej kontroli glikemii ( $HbA_{1c}$ ) i podobnym ryzyku występowania epizodów hipoglikemicznych (łagodne, ciężkie, nocne), natomiast w badaniu De Vriesa i wsp. [12] wykazano, że leczenie insuliną aspart, w porównaniu z terapią za pomocą insuliny ludzkiej, pozwala uzyskać wyższą satysfakcję z terapii przy takiej samej kontroli glikemii ( $HbA_{1c}$ ) i podobnym ryzyku występowania epizodów hipoglikemicznych.

W jedynym odnalezionym badaniu dotyczącym cukrzycy typu 2 (badanie nierandomizowane) pacjenci ocenili terapię dwufazową insuliną aspart podawaną za pomocą wstrzykiwacza (pen) korzystniej niż leczenie stosowane przed włączeniem do badania zarówno w odniesieniu do wyniku całkowitego, jak i do części dotyczących wygody, elastyczności, skuteczności klinicznej, jakości życia oraz ogólnych preferencji dotyczących terapii.

## Dyskusja

Analizę jakości życia i satysfakcji z leczenia w cukrzycy typu 1 oparto głównie na systematycznym przeglądzie oceniającym efektywność kliniczną insuliny aspart i dwufazowej insuliny aspart w stosunku 30/70, w porównaniu z insuliną ludzką [18]. W wyniku systematycznego przeszukania baz danych, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania kliniczne RCT, *open-label*. W celu uzupełnienia tego przeglądu, aby poszerzyć wiedzę o inne stosowane schematy leczenia, do analizy dołączono wyniki badania oceniającego omawiane punkty końcowe u pacjentów leczonych insuliną aspart w połączeniu z insuliną NPH, w porównaniu z pacjentami, u których stosowano krótkodziałającą insulinę ludzką również w połączeniu z NPH. Do analizy satysfakcji z leczenia pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 włączono wyniki badania obserwacyjnego, w którym oceniano wymienione punkty końcowe u pacjentów leczonych dwufazową insuliną aspart w stosunku 30/70 z kilkoma schematami wcześniej zastosowanego leczenia. Wymienione dwa badania wykraczały poza kryteria włączenia ustalone dla przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Dzięki rozszerzonym kryteriom włączenia dla potrzeb tej analizy możliwe było pełniejsze porównanie zarówno jakości życia, jak i satysfakcji z leczenia osiągniętych w terapii insuliną aspart lub dwufazową insuliną aspart w stosunku 30/70, w porów-

Tabela 4. Zestawienie wyników badań dotyczących satysfakcji z leczenia i jakości życia w cukrzycy typu 1

Badanie	Liczebność A/H	DSQOLS (satysfakcja)	DTSQ (satysfakcja)	DSQOLS (jakość życia)
Bott i wsp., 2003 [8]	283/141	Łącznie ( $p < 0,01^*$ ) oceny stężenia glukozy we krwi ( $p < 0,05$ ), stabilności stężenia glukozy ( $p < 0,05$ ), elastyczności w spędzaniu wolnego czasu ( $p < 0,0001$ ), częstości występowania łagodnej hiperglikemii ( $p < 0,05$ ), elastyczności w zakresie diety ( $p < 0,0001$ )	Łącznie ( $p < 0,0001^*$ ) ocena wygody w przyjmowaniu terapii ( $p < 0,01$ ), elastyczności w zakresie przyjmowania terapii ( $p < 0,0001$ ), rekomendacji terapii ( $p < 0,001$ ), kontynuacji terapii ( $p < 0,0001$ )	Restrykcje związane z dietą ( $p < 0,01^*$ )
De Vries i wsp., 2003 [12]	187/181	–	Łącznie ( $p = 0,004^*$ ) 1,57; 95% CI: 0,49; 2,64; $p = 0,004$	–
Home i wsp., 2000 [9]	708/362	–	Łącznie ( $p < 0,0001^*$ ) 2,27; 95% CI: 1,22; 3,22; $p < 0,0001$ ; wygoda ( $p < 0,01$ ), elastyczność ( $p < 0,0001$ ), satysfakcja z kontynuacji przyjmowanej terapii ( $p < 0,0001$ ), rekomendacja terapii ( $p < 0,001$ )	–
Tamás i wsp., 2001 [11]	213/213	–	Łącznie (NS) elastyczność leczenia ( $p < 0,022^*$ ), hiperglikemia ( $p = 0,005^*$ )	–

A — aspart; H — insulina ludzka; 1 — nie podano informacji o różnicach w poszczególnych obszarach skali DTSQ; \*wartość  $p$  dla różnicy między grupami na korzyść aspart; DSQOLS (*Diabetes Specific Quality of Life Scale*) — Skala Jakości Życia w Cukrzycy; *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) — Kwestionariusz Satysfakcji z Leczenia w Cukrzycy; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

naniu z insuliną ludzką w różnych schematach leczenia.

Satysfakcję z leczenia oceniano za pomocą skali DTSQ, podskali DSQOLS, natomiast jakość życia — z użyciem specyficznych kwestionariuszy: DSQOLS, DHP, QLSc. Wyniki wszystkich badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dowodzą osiągnięcia wyższej jakości życia oraz lepszej satysfakcji z leczenia insuliną aspart w porównaniu z leczeniem insuliną ludzką w cukrzycy typu 1 (tab. 4). Satysfakcja z terapii insuliną aspart w połączeniu z NPH w porównaniu z terapią insuliną ludzką z NPH jest również lepiej oceniana przez pacjentów.

Chorzy z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 ocenili także korzystniej terapię dwufazową insuliną aspart podawaną za pomocą wstrzykiwacza (pen) niż leczenie stosowane przed włączeniem do badania zarówno w odniesieniu do wyniku całkowitego,

jak i do części dotyczących wygody, elastyczności, skuteczności klinicznej, jakości życia oraz ogólnych preferencji dotyczących terapii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Levine N.M. Incorporation of quality-of-life assessment into clinical trials. W: Osoba D. (red.). Effect of cancer on quality of life. CRC Press, Boston 1991; 105–111.
2. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Lippincott–Raven, Philadelphia 1996; 1–10.
3. Schipper H., Clinch J., Powell V. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. W: Spilker B. (red.). Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Lippincott–Raven, Philadelphia 1996; 11–24.
4. Jaeschke R., Guyatt G., Cook D., Miller J. Evidence based medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP). Rozdział 8: Określanie i mierzenie jakości życia związane ze zdrowiem. Medycyna Praktyczna 1999; 4: 155–162.
5. Orlewska E. Podstawy farmakoekonomiki. Unimed, Warszawa 1999; 4: 547–569.

6. Berzon R.A., Donnelly M.A., Simpson R.L. Jr, Simeon G.P., Tilson H.H. Quality of life bibliography and indexes: 1994 update. *Qual. Life Res.* 2005; 4: 547–569.
7. La Puma J., Lawor F.E. Quality-adjusted life-years: ethical implications for physicians and policymakers. *JAMA* 1990; 263: 2917–2921.
8. Bott U., Ebrahim S., Hirschberger S., Skovlund S.E. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2003; 20: 626–634.
9. Home P.D., Lindholm A., Riis A. European Insulin Aspart Study Group; insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet. Med.* 2000; 17: 762–770.
10. Chlup R., Zapletalová J., Seckar P., Chlupová L., Tancosová S., Reznicková M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 diabetes treated by means of an insulin pump. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae* 2004; 148: 27–32.
11. Tamás G., Marre M., Astorga R., Dedov I., Jacobsen J., Lindholm A. Insulin Aspart Study Group; Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001; 54: 105–114.
12. De Vries J.H., Lindholm A., Jacobsen J.L., Heine R.J., Homet P.D.: The Tri-Continental Insulin Aspart Study Group: a randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2003; 20: 312–318.
13. Rubin R.R., Peyrot M. Quality of life, treatment satisfaction and treatment preference associated with use of a pen device delivering a premixed 70/30 insulin aspart suspension (aspart protamine suspension/soluble aspart) versus alternative treatment strategies. *Diabetes Care* 2004; 27: 10.
14. Bradley C., Gamsu D.S. Guidelines for encouraging psychological well-being report of working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet. Med.* 1994; 11: 510–516.
15. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. W: Bradley C. (red.). *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, 1994; 111–152.
16. Bradley C., Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18: S64–S69.
17. Charakterystyka produktu leczniczego insulina aspart : [http://www.novonordisk.pl/Images/insulina/novorapid/NovoRapid\\_Penfill\\_SPC\\_2005\\_Jul.pdf](http://www.novonordisk.pl/Images/insulina/novorapid/NovoRapid_Penfill_SPC_2005_Jul.pdf)
18. Pankiewicz O., Ryś P., Apostoł J., Nadzieja A. Porównanie efektywności klinicznej szybko działających analogów z insulina ludzka w leczeniu cukrzycy. HTA Consulting 2007 (dane niepublikowane; praca sponsorowana przez Novo Nordisk Pharma sp. z o.o.).
19. Wytyczne Polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/index.php?tpl=pl/ekspert>).
20. Shelmet J., Schwartz S., Cappleman J. i wsp.; Innolet Study Group. Preference and resource utilization in elderly patients: Innolet vs. vial/syringe. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 1: 27–35.
21. Ristic S., Bates P.C., Martin J.M., Llewelyn J.A. Acceptability of a reusable insulin pen, HumaPen Ergo, by patients with type 1 and type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 68–71.
22. Sucic M., Galic E., Cabrijan T. i wsp. Patient acceptance and reliability of new Humulin/Humalog 3.0 ml prefilled pen in ten Croatian diabetes centres. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: PI21–PI26.
23. Bohannon N.J., Ohannesian J.P., Burdan A.L., Holcombe J.H., Zagar A. Patient and physician satisfaction with the Humilin/Humalog Pen, a new 3.0-ml prefilled pen device for insulin delivery. *Clin. Ther.* 2000; 22: 1049–1067.
24. Coscelli C., Lostia S., Lunetta M., Noosari I., Coronel G.A. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 173–177.
25. Dunbar J.M., Madden P.M., Gleeson D.T., Fiad T.M., McKenna T.J. Premixed insulin in pen syringes maintain glycemic control and are preferred by patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 874–878.
26. Norman G.R., Sloan J.A., Wyrwach K.W. Interpretation of changes in health related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med. Care* 2003; 41: 582–592.